

这种颗粒比正常病毒小,所以它复制起来可能要比正常的病毒更快。但细胞工厂里病毒复制的资源是有限的,这就使得正常的病毒复制变得很困难。

复制失败后“倒戈” 这种病毒“残次品”或是新冠克星

本报记者 陈曦

目前新冠肺炎疫情仍在全球肆虐。面对新冠病毒人类还有很多未知,全世界的科学家们都在积极寻找各种“武器”,如特效药物、疫苗等,希望能阻击其蔓延。

抢夺病毒复制所需的基因组件

“报道中提到的‘分子寄生虫’并不是真的寄生虫,只是一个概念,所指的是缺损性干扰颗粒。它们就像‘寄生虫’一样,需要依赖宿主提供必要的‘零件’,来长期或暂时地寄生于宿主身上,获取生存所需的营养。”湖北大学生命科学学院及省部共建生物催化与酶工程国家重点实验室教授、博士生导师陈纯琪介绍,在病毒领域,这种寄生现象比较常见。比如丁肝病毒,我们很多人体内都有,但是并不影响我们的健康,只有丁肝病毒和乙型肝炎病毒感染了同一个细胞,才能进行大量复制,丁肝病毒外壳使用了乙型肝炎病毒的外壳。

“缺损性干扰颗粒简称DI颗粒,是指那些基因组不完整或者因基因某一点突变而产生的不能正常进行复制的病毒,也称缺陷病毒。缺陷病毒能干扰同源的正常病毒的生活周期,这也是称其为干扰颗粒的原因。”陈纯琪说。

对于DI颗粒的诞生,陈纯琪用了一个“病毒工厂生产残次品”的比喻。当病毒进入人体细胞后,细胞就变成了一个病毒工厂,病毒在工厂里完成RNA的复制以及蛋白质合成装

分子克隆让DI颗粒变得更强大

科研人员早在五十年前就发现了病毒复制的这个漏洞,近二十年才开始进行研究,

据阿根廷布宜诺斯艾利斯经济新闻网日前报道,西班牙研究人员正在研发一种抗病毒药物,其研究重点是缺损性干扰颗粒——一种常见于RNA病毒的“分子寄生虫”,其自身并没有致病能力,但有望阻断新冠病毒感染。

配,复制生产出一个完整的病毒颗粒。这些病毒颗粒被制造出来后,释放出再去感染其他细胞。

“然而病毒复制的过程太快了,RNA又不是非常稳定,因此在生产的过程中难免会出现各种奇怪的突变、重组,其中有一定概率会发生亚基因组的缺失突变体,也就是生产出残次品,这种残次品就是DI颗粒。这种小颗粒因为只有部分RNA,缺少遗传信息等材料,因此它独自存在于细胞工厂的时候,无法完成复制生产。”陈纯琪介绍,某些DI颗粒厉害的地方在于,当它们和完整的病毒同时存在于同一间细胞工厂的时候,就会抢夺正常病毒复制中的组件和材料来完成自我复制。

“而且DI颗粒比正常病毒小,所以它复制起来可能要比正常的病毒更快。但细胞工厂里病毒复制的资源是有限的,这就使得正常的病毒复制变得很困难。DI颗粒不断地与正常病毒争夺资源进行复制,最终变相地终止了正常病毒的复制过程。”陈纯琪说,这就是DI颗粒为什么能导致病毒因无法自我复制而消亡的原因。

不过目前还没有真正的应用案例。
“可以说,DI颗粒不是人类创造出来的,

是人类发现的自然现象。”陈纯琪介绍,目前已发现很多病毒有这种缺损性干扰颗粒,比如流感病毒。病毒复制很快,难免有残次品产生。有的残次品可能就不能活下来,但有些残次品,如DI颗粒就能活下来,并且能大量复制,但不致病。基于这种发现,可以继续深入研究,甚至可以调整DI颗粒的内容物,让它复制性更强,从而抢夺完整病毒复制所需的更多物质。

“获得DI颗粒并不难,运用病毒学、细胞学的技术,通过培养病毒细胞,每次一发现DI颗粒就筛选出来,而后继续培养继续筛选,就能获得很多这种小颗粒。”陈纯琪表示,不过DI颗粒也有一定形状和大小的要求,太大或者太小可能都不行,这时就需要分离。按大小分离需要不同孔径的过滤膜,可以使用电镜,能看到大小不一的颗粒,然后把它分离出来。这个过程一般会用物理方法,通过颗粒的重量差异进行分离。

为战胜新冠病毒提供了新思路

前述报道指出,研究人员将探索在新冠病毒等冠状病毒感染过程中是否存在DI颗粒。同时,他们将验证这种颗粒是否具有干扰并消灭感染细胞中新冠病毒的能力。

研究人员表示,当将这种颗粒放在病毒包膜当中时,它与整个病毒没有区别,能够像病毒一样,在细胞之间或患者之间传播。如果健康人仅感染了这种颗粒,那么颗粒将无法复制并且感染者不会出现任何症状。如果人体感染了这种颗粒和完整病毒的混合物,那么病毒将发生自身复制,同时颗粒也会复制,启动与病毒复制之间的竞争,挤占病毒复制的资源,最终导致病毒消亡。基于这种思路,这种颗粒还可以“人传人”,使用后的人群可以将疗效传给周围人。

但陈纯琪表示,和疫苗技术有很多临床经验可以参考相比,这项技术之前没有应用的先例,因此一切都需要摸索着前进。很多未知的

东西还需进一步评估。

“目前这项技术应用于新冠病毒的治疗可能会存在几个问题。”陈纯琪解释,首先,DI颗粒合成蛋白装配的外壳和新冠病毒一样,因此人体自身免疫力也会对它进行攻击,所以进入健康人体内的新冠病毒DI颗粒,是否会引起炎症风暴还需要评估;其次,理论上DI颗粒可以很好地抢夺新冠病毒的资源,但是它们大量存在于正常细胞里,会不会造成不良影响?同时DI颗粒是否能长久地存在于正常细胞里,多久被人体代谢掉,这些也是未知数;最后,新冠病毒作为RNA病毒非常容易变异,DI颗粒会不会发生复杂的改变,这也需要长期观察。

“不过,DI颗粒作为一种全新的思路,为人类在寻找战胜新冠病毒方法的道路上,又增加了一件‘武器’。这是人类向大自然学会的一种方法,通过抓住病毒的漏洞,而后再利用这个漏洞去攻击消灭病毒。”陈纯琪说。

基于抗体抗原特异性结合原理 用一张试纸五分钟测出农药残留

本报记者 瞿剑

近日,一则《手机拍照,五分钟测出农药残留》的消息在朋友圈走红。

食品安全,是社会关注度最高的民生问题之一;而农药残留,又是排位最靠前的食品安全话题。中国农科院农业质量标准与检测技术研究所(以下简称质检所)教授、“农业化学污染物残留检测及行为研究创新团队”首席科学家王静和她的团队,十年磨一剑,研发出这种农药残留快速检测技术,有望守护“舌尖上的安全”。

从农药小分子结构着手,厘清农残快检机理

2018年5月,刚从美国夏威夷大学完成博士后研究工作,加入质检所的王静,递给王静一张几年前他自画的图纸,上面是有关农药检测试纸智能化图像识别的蓝图。

曹博士的手画图纸可以算试纸条图像识别技术的一个蓝图,却不是该项研究的起始。王静表示,团队获得国家技术发明奖二等奖“农产品中典型化学污染物精准识别与检测关键技术”,主要成果之一就是结合信号放大材料的农药残留免疫分析技术,其实早在十几年前就开始做了。

王静解释,免疫层析的基本原理是基于抗体对抗原的特异性识别,由于小分子农药的特殊结构,制备其抗体有相当的难度。团队就把农药小分子先设计改造成半抗原,再到大分子抗原。经一系列攻关,研制出基于抗原抗体相结合的特异性检测试纸条。

“这项研究的一个重要进展,是从技术路径上解决了农药残留免

疫层析试纸条标准化的问题。”曹振进一步说明,最难的是针对不同的农药,需要分别开发其抗体。

传统快检法面临的难题:检不出、检不准、检不多

王静介绍,此前有关农药残留的快速检测方法,主要是基于酶抑制法。它的原理是,乙酰胆碱酯酶遇到有机磷和氨基甲酸酯类农药,活性就会降低。“我们就通过测酶的活力下降程度,即酶抑制率,来看到底有多少有机磷和氨基甲酸酯类农药残留。”

原理虽简单,但有机磷类和氨基甲酸酯类农药有100多种。“这些有机磷和氨基甲酸酯对酶的抑制率各不相同,它们或单个、或以各种组合方式存在,增加了检测的复杂性。”她说,此外,蔬菜水果中的生物碱和辛辣成分等物质也会干扰酶的活力,色素还会对显色反应的结果造成影响,导致检测结论的误判。因此长期以来,农药残留快速检测检不出、检不准、检不多问题突出,且该方法对其他类型的农药无法检测。

农药的检测监管大都由专业人员在实验室用昂贵的分析仪器来做,最快需要1到2天才能出具检测报告。“农产品,尤其是许多鲜食农产品采收后,很难做到等检测结果出来再上市。”王静说,很多情况下,检测报告出具时,相关产品已经吃进肚子里了。

一个快速准确的开放平台,让农残检测变得唾手可得

“这就是我们做的标准化试纸条。”曹振现场

向科技日报记者演示了新的快检法。一旦有了要抓取的目标物,比如一种农药,试纸条上就会有特异性反应;试纸条放进样品提取液,通过层析反应,样品液向上运动到有抗体的位置,就会产生特异性结合。然后通过颜色的变化,就能判断它是否有残留。

“但是它的量是多少,超不超标,并不知道。”王静介绍,于是在试纸条研发的基础上,团队又研发了智能化图像识别算法和微信小程序,提高了整体检测效率。

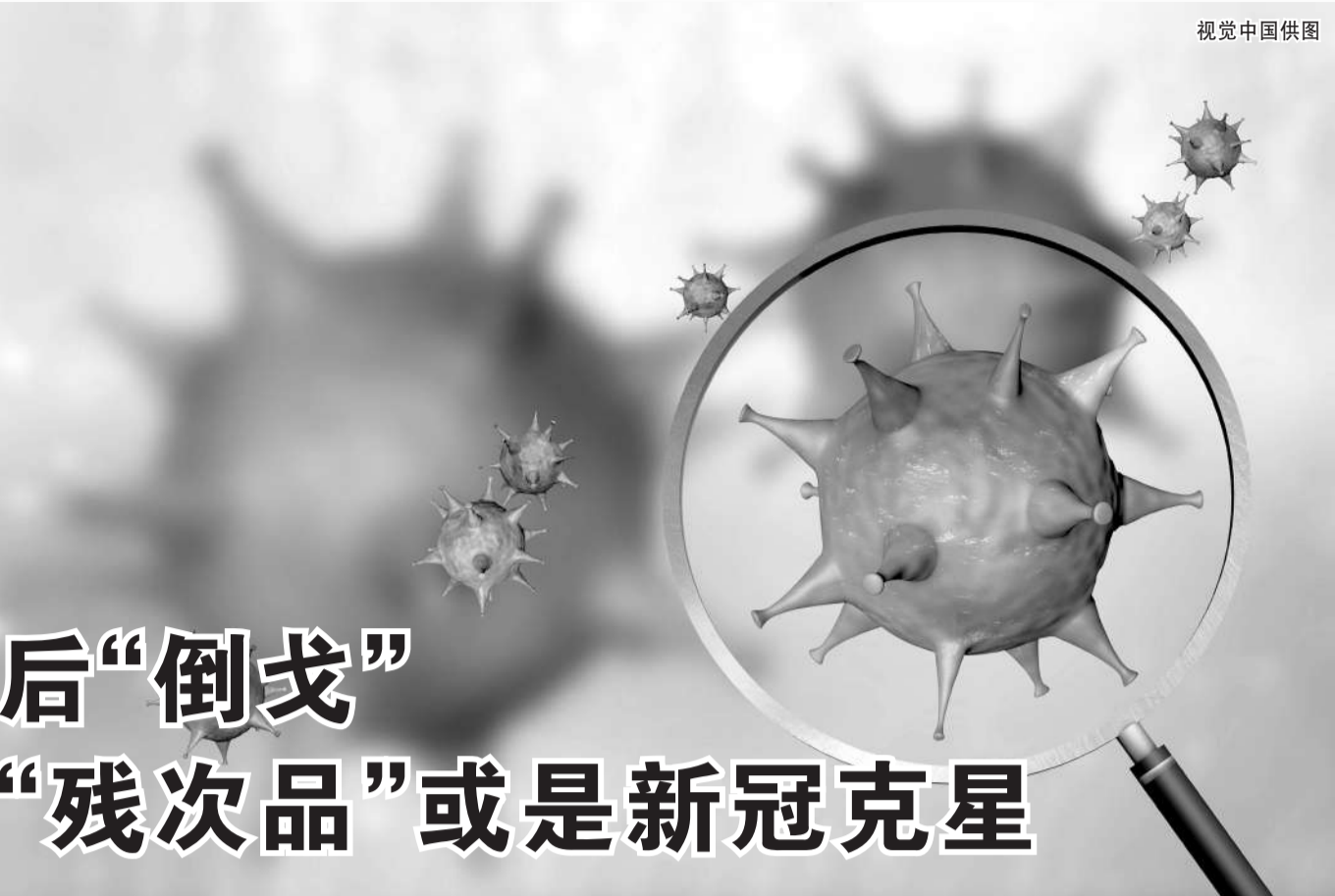
曹振继续演示:试纸条放进样品溶液,5分钟左右反应稳定;把试纸条拿出,放在试纸条搭载托盘中,用手机拍照,小程序会自动识别试纸条上的条形码,读取到底是什么农药,智能判定其残留量的相对多少(半定量)、超不超标等详细信息;还可实时上传数据分享,收集大数据,监测、判断食品安全实时状况。

王静强调,团队研发的试纸条多通道搭载平台和图像识别算法,理论上可以兼容所有试纸条的定性和半定量判断,并能作为快速检测大数据的移动终端实时收集数据,可以拓展应用于兽药残留、真菌毒素、环境污染及过敏源检测等,甚至可以搭载疾病诊断试纸条,比如新冠病毒检测试纸条。

“实际上它起的是快速筛查的作用,节约大量成本和人力物力。”王静表示,这项技术的更大意义还在于,让快速、准确的农药残留检测变得唾手可得,从而帮助实现“餐桌上的安全”。



中国农科院科学家研发的标准化试纸条,可以在5分钟内检测出多种农药残留。受访者供图



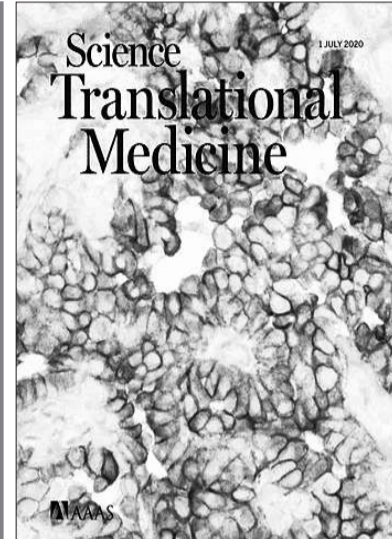
视觉中国供图

封面故事

主持人:本报记者 陆成宽

动物实验表明 免疫毒素对间皮瘤有效

《科学·转化医学》
2020.7.1



间皮瘤是一种罕见且难以治疗的癌症。患者接受化疗后常常会复发,只有少数人使用检查点抑制剂免疫治疗有效果。在针对这种癌症中的间皮蛋白免疫毒素临床试验中,美国国立卫生研究院国家癌症研究所的蒋群(音译)等研究人员观察到,接受免疫毒素治疗的患者对免疫检查点抑制剂表现出了良好的反应,特别是当他们的肿瘤表达了相关检查点时。研究人员描述了接受治疗的患者的免疫反应,并在间皮瘤和肺瘤小鼠模型中证实了相同的现象,为更大规模的联合治疗临床试验铺平了道路。

认识病毒性疾病 需要研究缺损性基因组

《微生物学趋势》
2020.7



病毒缺损性干扰颗粒在几十年前就曾被深入研究,但逐渐式微,留下了许多悬而未决的关键问题。新技术和其他进步导致了对负链RNA病毒缺损性干扰颗粒相关研究重新兴起。虽然病毒缺损性干扰颗粒早就被认识到了,但它们对急性或持续性病毒感染的确切影响仍不清楚。美国佛蒙特大学的克里斯多夫·齐格勒等研究人员对这一问题进行了综述。最近的研究已经确定,感染呼吸道合胞病毒和流感病毒等的人体中存在病毒缺损性基因组(DVGs),越来越多的证据表明,病毒缺损性基因组影响疾病的严重程度和持续时间。此外,一些研究进一步加深了我们对调控病毒缺损性干扰颗粒形成与活性有关的关键因子的理解。

全基因组测序揭示 驯养金鱼表型遗传基础

《当代生物学》
2020.6.22



虽然驯化的金鱼在形态上表现出高度多样化,但我们对它们的表型遗传基础却知之甚少。日本大阪大学的昆哲夫等研究人员通过对异源四倍体金鱼基因组转座因子的分析发现,自金鱼和鲤鱼祖先全基因组重复事件发生以来,金鱼的两个亚基因组发生了不对称进化。研究人员对27种驯养和野生金鱼进行全基因组测序,鉴定出6000多万种基因变异,并建立了主要金鱼品种的种群遗传结构。全基因组关联研究和品系特异性变异分析,揭示了与背鳍丢失、长尾巴、伸缩眼、白化病和心形尾巴等几种表型相关的基因位点。研究结果表明,在金鱼驯化历史中,不对称进化亚基因组的累积突变导致了不同表型的产生。